

· 临床论著 ·

^{18}F -FDG PET/CT 显像联合肿瘤标记物 诊断孤立性肺病灶的价值

王强 王荣福

【摘要】 目的 探讨 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢显像及肿瘤标记物(tumor markers, TMs)联合应用在肺孤立性病灶诊断中的价值。方法 回顾性分析 49 例存在肺孤立性病灶患者的 PET/CT 与 TMs 检查结果,且所有病灶均经手术病理或随访证实,比较 PET/CT、TMs 及二者联合检测的诊断效能,并分析 PET/CT 最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{\max})与 TMs 数值的关系。结果 肺部孤立性良、恶性病灶大小无统计学差异($t=0.487, P<0.5$); ^{18}F -FDG PET/CT, TMs 及二者联合检查的灵敏度分别为 87.9%、63.6%、97.0% ($\chi^2=13.778, P<0.01$), 特异度分别为 81.3%、87.5%、75%, 准确度分别为 85.7%、71.4%、89.8% ($\chi^2=6.261, P<0.05$); 肺部孤立性病灶 SUV_{\max} 与单一 TMs 数值并无相关性($P>0.05$)。结论 ^{18}F -FDG PET/CT 代谢显像与 TMs 联合检测更有助于肺部孤立性病灶的诊断与鉴别诊断; SUV_{\max} 与 TMs 数值大小无相关性。

【关键词】 氟脱氧葡萄糖 F18; 体层摄影术; 肿瘤标记,生物学; 肺肿瘤

Value of ^{18}F -PET/CT and tumor markers in diagnosis of solitary pulmonary lesion WANG Qiang, WANG Rong-fu. Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
Corresponding author: WANG Rong-fu, Email: rongfu_wang2003@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinical value of ^{18}F -FDG PET/CT and tumor markers in diagnosis of solitary pulmonary lesion. **Methods** A retrospective analysis of PET/CT and TMs diagnosis results of forty-nine patients with solitary pulmonary lesion, and all lesions were confirmed by pathological or clinical follow-up results. The diagnostic results of PET/CT, TMs and the combined examination was compared. The relationship between SUV_{\max} and TMs value was investigated. **Results** The size of benign and malignant solitary pulmonary lesions didn't have statistics different ($t=0.487, P<0.5$). The sensitivity of ^{18}F -FDG PET/CT, TMs and combined the two examinations were 87.9%, 63.6%, 97.0% ($\chi^2=13.778, P<0.01$), respectively. The specificity of ^{18}F -PET/CT, TMs and combined the two examinations were 85.7%, 71.4%, 89.8% ($\chi^2=6.261, P<0.05$), respectively. There was no correlation between SUV_{\max} and TMs in solitary pulmonary lesion. **Conclusions** The combination of ^{18}F -FDG PET/CT and TMs could improve the diagnosis and differential diagnosis in solitary pulmonary lesion. There was no correlation between SUV_{\max} and TMs numerical value.

【Key words】 Fluorodeoxyglucose F18; Tomography; Tumor markers, biological; Lung neoplasms

目前,临床上诊断与鉴别诊断肺孤立性病灶存在一定的困难,而肺癌的早期的正确诊断对其治疗及预后有着重要的作用^[1]。临床应用表明, ^{18}F -FDG PET/CT 可以反映肺部病灶的解剖与代谢特征,是目前诊断肺癌最敏感、最准确的影像学检查方法^[2]。肿瘤标记物(tumor markers, TMs)早已广泛应用于肺部肿瘤的早期诊断、疗效评估、复发监测。目前比较成熟的标记物

主要有癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白 cytokeratins fragment 21-1 (CYFRA21-1)、神经元特异度烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)等,因为单一标记物对肺部肿瘤检查敏感度较低,因此临床上一般采用联合检测的方法。本研究对 ^{18}F -FDG PET/CT 及 TMs 诊断肺部孤立性病灶的作用及两者之间的关系进行分析,以便提高临床诊断水平。

对象与方法

一、研究对象

肺部孤立性病灶指的是肺内孤立的圆形、类圆形边界清楚的肺内实性阴影。选取 2010 年 9 月至 2012 年 7 月在本院就诊,行 ^{18}F -FDG PET/CT 检查发现存在

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.05.093

基金项目:国家重大科学仪器设备开发专项(2011YQ03011409);国家自然科学基金(81071183)

作者单位:100034 北京,北京大学第一临床医院核医学科

通讯作者:王荣福,Email:rongfu_wang2003@yahoo.com.cn

肺部孤立性病灶,且进行 TMs 检查的 49 例患者,男 31 例,女 18 例,年龄 31 ~ 83 岁,平均(63.45 ± 13.46)岁,所有患者肺部孤立性病灶均经手术病理或随访 3 ~ 6 个月确诊。

二、检查方法

1. ¹⁸F-FDG PET/CT 检查方法:显像设备为 PHILIPS 公司 GXL 16 PET/CT,显像剂为原子高科股份有限公司提供的¹⁸F-FDG,放化纯度 > 95%,49 例患者¹⁸F-FDG 注射剂量范围为 185.0 ~ 321.9 MBq,平均注射剂量为(266.8 ± 25.9)MBq。患者行 PET/CT 前保持禁食至少 6 h,对血糖高于正常值患者进行胰岛素注射调控,保证空腹血糖 < 10 mmol/L,注射显像剂 60 min 后取仰卧位,双手抱头进行 PET/CT 检查。

2. 肺肿瘤标记物检查方法:CYFRA21-1 与 NSE 采用酶联免疫吸附实验法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)检测,CEA 采用化学发光免疫法检测。患者采集空腹肘静脉血 3 ml,离心分离血清进行检测。

三、PET/CT 图像及肿瘤标记物结果分析

由三位核医学科高年资医师独立阅片,对结果进行判读,对肺部异常孤立性病灶进行勾画,由计算机自动算出感兴趣区的 SUV_{max}。PET/CT 诊断阳性标准为:(1)感兴趣区 SUV_{max} > 2.5;(2)CT 征象包括分叶征、毛刺征、血管集束征、胸膜凹陷征、磨玻璃样表现等;(3)依据半定量分析中的 SUV_{max} 与 CT 形态学特点进行综合判断。

TMs 诊断肺癌一般采用联合检测的方法,三种 TMs 中有一项为阳性,则判断为肺肿瘤阳性。三种肺肿瘤标记物阳性值分别为 CEA > 5 μg/ml, CYFRA21-1 > 3.3 μg/ml, NSE > 16.3 μg/ml。

两种方法联合诊断的标准:PET/CT 与 TMs 两者诊断有一项为阳性,则判断为肺肿瘤阳性,两者诊断皆为阴性的,则判断诊断结果为阴性。

四、统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计学分析,各组的测定结果用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,样本率的比较用 χ^2 检验,均数之间的比较选用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。SUV_{max} 与 CEA、CYFRA21-1、NSE 数值之间的相关性采用 Pearson 相关性分析法进行分析,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

结 果

49 例患者均经术后病理及随访证实,其中 33 例肺部孤立性病灶为恶性,包括 14 例鳞状细胞癌、17 例腺癌与 2 例小细胞癌;此外还有 16 例患者肺部孤立性病灶为良性,包括肺结核 4 例,真菌感染 1 例,机化性肺

炎 1 例,炎性病变 10 例。良、恶性组孤立性病灶平均直径分别为(2.97 ± 1.19)cm 与(2.81 ± 1.05)cm,二者差异无统计学意义($t = 0.487, P > 0.05$)。

49 例患者中 33 个恶性病灶 PET/CT、TMs 检查阳性例数分别为 29 例、21 例,二者联合检查阳性例数为 32 例(图 1);16 例良性病灶 PET/CT、TMs 检查阴性例数分别为 13 例、14 例(图 2),二者联合检查皆为阴性的为 12 例。PET/CT、TMs 及二者联合检查灵敏度比较:PET/CT + TMs > PET/CT > TMs ($\chi^2 = 13.778, P < 0.01$);特异度比较:TMs > PET/CT > PET/CT + TMs;准确度比较:PET/CT + TMs > PET/CT > TMs ($\chi^2 = 6.261, P < 0.05$)(表 1)。

表 1 49 例肺部孤立性病灶患者检查结果比较(%)

检查方法	灵敏度	特异度	准确度
¹⁸ F-PET/CT	87.9 ^a	81.3	85.7 ^b
TMs	63.6 ^a	87.5	71.4 ^b
¹⁸ F-PET/CT + TMs	97.0	75.0	89.8

注:与¹⁸F-FDG PET/CT + TMs 比较,^a $P < 0.01$,^b $P < 0.05$

将 49 例患者 SUV_{max} 分别与 CEA、CYFRA21-1、NSE 数值进行相关性分析,结果显示无统计学差异(表 2)。

表 2 SUV_{max} 与肿瘤标记物的关系

TMs	r 值	P 值
CEA	0.199	0.17
CYFRA21-1	0.23	0.112
NSE	0.179	0.219

讨 论

肺部孤立性病灶的诊断是目前研究的热点、重点和难点,此类患者常无任何症状,多在体检中发现,本研究中良、恶性病灶直径大小差异无统计学意义($t = 0.487, P > 0.05$)。¹⁸F-FDG 是临床上应用最多的 PET/CT 显像剂,PET/CT 可利用半定量分析指标 SUV_{max} 与 CT 提供的形态学特点综合分析肿瘤良、恶性及进行疗效评价^[3-4]。目前多位学者研究已表明,SUV_{max} 阈值 > 2.5 为 PET/CT 半定量诊断的可靠标准,FDG 为葡萄糖类似物,恶性肿瘤对 FDG 的摄取明显高于正常组织和良性病灶^[5-6]。CT 诊断的形态学依据主要为分叶征、毛刺征、血管集束征、胸膜凹陷征、磨玻璃样表现等,这些征象出现的越多,表明恶性的可能与程度越大^[7]。本研究中 PET/CT 诊断灵敏度为 87.9%、特异度为 81.3%、准确度为 85.7%,其灵敏度与准确度均高于 TMs,临床上出现假阳性与假阴性显像的主要原因包括两方面,一方面以 SUV_{max} > 2.5 作为标准时,某些良性

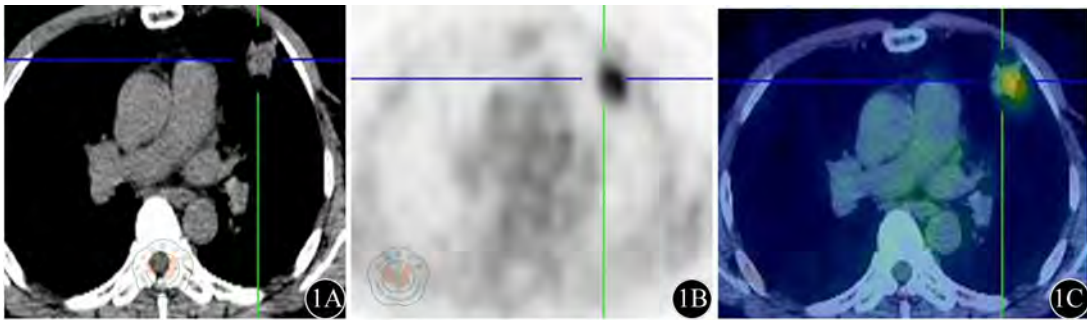


图1 患者女, 58岁。PET/CT检查可见左肺上叶舌段近胸膜处一直径为2.7 cm的不规则软组织密度结节, 结节边缘可见多发毛刺, $SUV_{max}=3.7$, PET/CT检查结果考虑为恶性。患者TMs检查结果显示CEA、CYFRA21-1皆为阳性, 术后病理显示为肺腺癌。1A为CT图像, 1B为PET图像, 1C为PET/CT融合图像

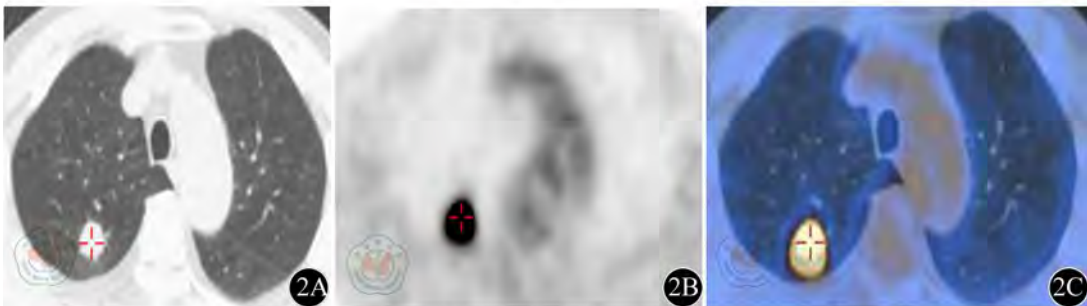


图2 患者男, 47岁。PET/CT检查可见右肺上叶后段一直径为4 mm的软组织密度结节, 边缘多发毛刺, 并可见血管束征, $SUV_{max}=11.7$, PET/CT检查结果考虑为恶性。患者TMs检查结果显示CEA、CYFRA21-1、NSE皆为阴性。术后病理显示为炎性肉芽肿。2A为CT图像, 2B为PET图像, 2C为PET/CT融合图像

病灶亦有较强的摄取 ^{18}F -FDG的能力,包括肺结核、机化性肺炎、炎性肉芽肿等,原因在于此类病灶可能表达与恶性病灶一样的葡萄糖转运受体-1和己糖激酶,因此可浓聚葡萄糖,造成 $SUV > 2.5$ ^[8]。同时,肿瘤直径较小、患者血糖升高及某些分化程度较高的恶性肿瘤,如高分化腺癌、支气管肺泡癌等可出现 $SUV_{max} < 2.5$ 的情况。另一方面以CT作为标准时,部分肺部孤立性肿瘤病灶表现并不典型易造成假阴性显像。同时,肺结核、慢性炎症病灶、错构瘤等良性病灶也可能出现某些恶性肿瘤的形态学特征,导致假阳性显像。因此,临床上 ^{18}F -FDG PET/CT需要将PET功能学检查和CT形态学特点结合进行分析,尤其对于 $SUV_{max} > 2.5$ 的病灶需要注意其CT图像,得出诊断结果。

TMs是利用肿瘤组织与细胞释放入血的特异物质来确定病灶的良、恶性,是肿瘤细胞与组织代谢的副产物,相关研究表明,TMs的检测与肺癌的早期诊断有密切的关系,且已广泛应用于临床,但是目前尚未发现一种灵敏度与特异度都能让人很满意的TMs,因此,目前临床上一般采用联合检测的方法^[9]。CEA是肿瘤细胞膜表面的一种糖蛋白,肺癌肿瘤细胞表面CEA可脱落,之后可被检测到,相关研究表明CEA对非小细胞癌尤其在诊断腺癌方面有较好的效果^[10]。CYFRA21-1是目前研究的热点,其为细胞角蛋白Cytokeratin 19(CK-

19)的片段,正常情况下主要存在于上皮细胞,当上皮细胞分化为恶性细胞时,CK-19的可溶性片段CYFRA21-1可释放入血。CYFRA21-1可应用于各型肺癌的诊断,尤其适用于非小细胞癌,同时也是现今公认的诊断肺鳞癌的首选TMs^[11]。NSE是一种相对较新的TMs,它由神经内分泌组织及肿瘤细胞分泌,而小细胞肺癌属于神经内分泌肿瘤细胞,因此NSE主要适用于小细胞肺癌的诊断^[12]。CEA、CYFRA21-1、NSE联合诊断具有一定的互补性,有利于肿瘤病灶的诊断,本研究中三种TMs联合诊断肺部孤立性病灶的灵敏度并不高,为63.6%,其明显低于PET/CT检查结果,主要原因可能为肺癌TMs的诊断敏感度与肿瘤分期具有一定的关系,TMs可用于肺癌的临床分期、复发和预后判断,而肺部孤立性病灶分期较早,故而影响了诊断的敏感性,因此在临床上诊断肺部孤立性病灶时需将TMs与其他影像学检查结果相结合进行综合分析。此外,三种TMs诊断特异度较高,为87.5%,假阳性出现主要原因为在中、重度炎症感染或慢性感染急性加重期的情况下,病变部位可释放出一些具有抗原性的生物活性物质被误认为TMs升高^[12]。

TMs与 ^{18}F -FDG PET/CT诊断指标之一 SUV_{max} 从不同角度反映了肿瘤细胞的代谢情况, ^{18}F -FDG PET/CT中的CT则反映了肿瘤病灶的形态学特点。TMs诊断

肺部孤立性病灶虽然敏感度不高,但是特异度较高,因此,我们建议在¹⁸F-FDG PET/CT 诊断结果为阳性的情况下,要特别注意 TMs 检查结果,若 TMs 检查结果也为阳性,则肺部孤立性病灶恶性的可能性极高(图 1);若 TMs 检查结果为阴性(图 2),则可以考虑加做胸部薄层 CT,进一步观察病灶形态学特点或进行延迟显像,分析 SUV_{max} 有无升高,但国内外多位学者提出 PET/CT 延迟显像不能提高肺部孤立性病灶的诊断灵敏度与准确度,另外这两种方法对患者有一定放射性损伤,因此需谨慎^[13-14]。本研究中 PET/CT 与 TMs 联合诊断灵敏度、准确度分别提高至 97.0% ($\chi^2 = 13.778, P < 0.01$) 及 89.8% ($\chi^2 = 6.261, P < 0.05$)。同时,本研究表明,肺部孤立性病灶 SUV_{max} 与相应的单个肿瘤标记物数值大小并无明显的相关性,因此,从 SUV_{max} 数值去推断 TMs 值的大小无统计学意义。

影像学与肿瘤标记物检查是肺癌早期诊断应用最多的两种方法^[15]。¹⁸F-FDG PET/CT 与 TMs 的联合检测将分子影像学与分子生物学结合在一起,将¹⁸F-FDG PET/CT 与 TMs 联合,可实现优势互补,有效提高肺孤立性病灶诊断灵敏度与准确度,有利于临床制订下一步治疗措施。

参 考 文 献

[1] 崔永刚,廖栩鹤,王荣福,等.¹⁸F-FDG PET/CT 最大标准化摄取值对肺癌的诊断价值. 肿瘤学杂志,2012,18:530-534.
 [2] 王荣福. PET/CT——分子影像学新技术应用. 北京:北京大学医学出版社,2011.
 [3] 于晨,孙秀华,赵金波,等. 晚期非小细胞肺癌预后因素的回顾性

研究[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5:2691-2696.
 [4] 王荣福. PET/CT 分子影像学的临床应用. 北京医学,2008,30:613-615.
 [5] Rossier C, Dunet V, Matzinger O, et al. PET/CT and radiotherapy: indications and potential applications. Cancer Radiother, 2012, 16:152-163.
 [6] 王荣福,李险峰,张春丽,等. PET/CT 的新进展及临床应用. 中国医疗器械信息,2007,13:1-3.
 [7] 廖栩鹤,王荣福,范岩,等.¹⁸F-FDG PET/CT 联合胸部薄层 CT 诊断肺部病灶的实用价值. 肿瘤学杂志,2011,17:730-735.
 [8] 廖栩鹤,王荣福,范岩,等. 孤立性肺结节-周围性肺癌 1 例. 肿瘤学杂志,2011,17:958-960.
 [9] Li X, Asmitananda T, Gao L, et al. Biomarkers in the lung cancer diagnosis; a clinical perspective. Neoplasma, 2012, 59:500-507.
 [10] Lazarev SM, Massard Zh, Reshetov AV, et al. Role of biological tumor markers CEA, Cyfra-21, NSE, TU M2-PK in diagnosis and treatment of lung cancer. Vestn Khir Im I I Grek, 2010, 169:39-43.
 [11] Wang J, Zhang N, Li B, et al. Decline of serum CYFRA21-1 during chemoradiotherapy of NSCLC: a probable predictive factor for tumor response. Tumour Biol, 2011, 32:689-695.
 [12] Chu XY, Hou XB, Song WA, et al. Diagnostic values of SCC, CEA, Cyfra21-1 and NSE for lung cancer in patients with suspicious pulmonary masses; a single center analysis. Cancer Biol Ther, 2011, 11:995-1000.
 [13] 杨鹏,龚静山,陈立光,等. 双时相¹⁸F-FDG PET 鉴别诊断肺内良恶性病变的价值. 中国医学影像技术,2011,27:2017-2020.
 [14] Chen CJ, Lee BF, Yao WJ, et al. Dual-phase ¹⁸F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5. AJR Am J Roentgenol, 2008, 191:475-479.
 [15] 杨洋,范艳芬,孙希文,等. ¹⁸F-FDG PET/CT 在肺内结节诊断及治疗中的临床应用[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2010,4:1951-1954.

(收稿日期:2012-11-16)

(本文编辑:吴莹)

王强,王荣福.¹⁸F-FDG PET/CT 显像联合肿瘤标记物诊断孤立性肺病灶的价值[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(5):1965-1968.

